

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>C07D 215/20, A61K 31/47, C07F 7/18</b>		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 98/39299</b>
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. September 1998 (11.09.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/01046		(74) Gemeinsamer Vertreter: <b>BAYER AKTIENGESELLSCHAFT</b> ; D-51368 Leverkusen (DE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 24. Februar 1998 (24.02.98)		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(30) Prioritätsdaten: 197 09 125.3 6. März 1997 (06.03.97) DE		(72) Erfinder; und	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>BAYER AKTIENGESELLSCHAFT</b> [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).		(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÜLLER-GLIEMANN, Matthias [DE/DE]; Holz 24, D-42719 Solingen (DE). ANGERBAUER, Rolf [DE/DE]; Moospfad 20, D-42113 Wuppertal (DE). BRANDES, Arndt [DE/DE]; Pahlkestrasse 5, D-42115 Wuppertal (DE). LÖGERS, Michael [DE/DE]; Niederradenberg 15, D-42327 Wuppertal (DE). SCHMECK, Carsten [DE/DE]; Hosfelds Katemberg 2, D-42113 Wuppertal (DE). SCHMIDT, Gunter [DE/DE]; Pahlkestrasse 63, D-42115 Wuppertal (DE). BREMM, Klaus-Dieter [DE/DE]; Eberhardstrasse 20, D-45661 Recklinghausen (DE). BISCHOFF, Hilmar [DE/DE]; Am Rohm 78, D-42113 Wuppertal (DE). SCHMIDT, Delf [DE/DE]; Am Eckbusch 55b, D-42113 Wuppertal (DE).	
<p><b>Veröffentlicht</b>  <i>Mit internationalem Recherchenbericht.    Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>			
<p>(54) Title: 5-OXYSUBSTITUTED CHINOLINES AND THEIR USE AS CHOLESTEROL ESTER TRANSFER PROTEINS INHIBITORS</p> <p>(54) Bezeichnung: 5-OXYSUBSTITUIERTE CHINOLINE UND IHRE VERWENDUNG ALS INHIBITOREN DES CHOLESTERIN-ESTER-TRANSFER-PROTEINS (CTEP)</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to substituted chinolines of general formula (I) which are highly effective inhibitors of cholesterol ester transfer proteins (CTEP) and stimulate reverse cholesterol transfer. The inventive substances lower the LDL cholesterol level in the blood while at the same time increasing the HDL cholesterol level. Said substances can therefore be used in the treatment and prevention of hyperlipoproteinemia, hypolipoproteinemia, dyslipidemia, hypertriglyceridemia, combined hyperlipidemia or arteriosclerosis.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Substituierte Chinoline der allgemeinen Formel (I), sind hochwirksame Inhibitoren des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CTEP) und stimulieren den Reversen Cholesterintransport. Die erfindungsmässigen Wirkstoffe bewirken eine Senkung des LDL-Cholesterinspiegels im Blut bei gleichzeitiger Erhöhung des HDL-Cholesterinspiegels. Sie können deshalb zur Behandlung und Prävention von Hyperlipoproteinämie, Hypolipoproteinämie, Dyslipidämien, Hypertriglyceridämien, kombinierten Hyperlipidämien oder arteriosklerose eingesetzt werden.</p>			
<p style="text-align: right;">(I)</p>			

#### ***LEDIGLICH ZUR INFORMATION***

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

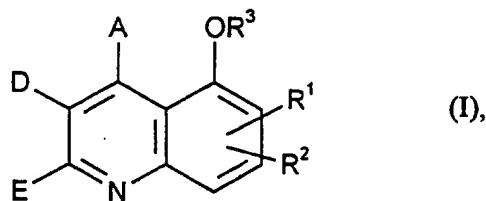
AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		

5-OXYSUBSTITUIERTE CHINOLINE UND IHRE VERWENDUNG ALS INHIBITOREN DES  
CHOLESTERIN-ESTER-TRANSFER-PROTEINS (CTEP)

5 Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Chinoline, Verfahren zu ihrer Her-  
stellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

10 Aus der Publikation US-5 169 857-A2 sind 7-polysubstituierte Pyridyl-6-hepteno-  
ate zur Behandlung der Arteriosklerose, Lipoproteinaemia und Hyperlipoprotein-  
aemia bekannt. Außerdem wird die Herstellung von 7-(4-Aryl-3-pyridyl)-3,5-  
dihydroxy-6-heptenoate in der Publikation EP-325 130-A2 beschrieben. Ferner ist  
15 die Verbindung 5(6H)-Quinolone,3-benzyl-7,8-dihydro-2,7,7-trimethyl-4-phenyl  
aus der Publikation Khim. Geterotsikl. Soedin. (1967), (6), 1118-1120 bekannt.

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Chinoline der allgemeinen Formel  
(I),



15 in welcher

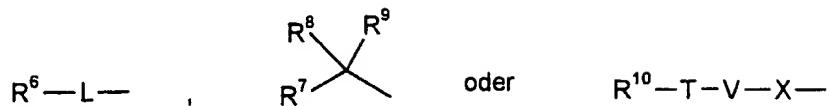
A für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls bis zu 5-  
fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Tri-  
fluormethoxy, Nitro oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl,  
Hydroxyalkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 7 Kohlenstoffatomen, oder  
20 durch eine Gruppe der Formel  $-NR^4R^5$  substituiert sind,

worin

$R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder  
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffato-  
men bedeuten,

25 D für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch  
Phenyl, Nitro, Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert  
ist, oder

für einen Rest der Formel



steht,

worin

5         $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder  
 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten oder einen 5- bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls benzokondensierten, gesättigten oder ungesättigten, mono-, bi- oder tricyclischen Heterocyclus mit bis zu 10 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeuten,  
 wobei die Cyclen, gegebenenfalls im Fall der stickstoffhaltigen Ringe auch über die N-Funktion, bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen, gegebenenfalls benzokondensierten, aromatischen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sind,  
 und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-SO_2R^{13}$  oder  $-NR^{14}R^{15}$  substituiert sind,

worin

25         $R^{11}$ ,  $R^{12}$  und  $R^{13}$  unabhängig voneinander Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

$R^{14}$  und  $R^{15}$  gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von  $R^4$  und  $R^5$  haben,

oder

$R^6$  und/oder  $R^7$  einen Rest der Formel



oder

bedeuten,

$R^8$  Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

5 und

$R^9$  Wasserstoff, Halogen, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel  $-NR^{16}R^{17}$  bedeutet,

10 worin

$R^{16}$  und  $R^{17}$  gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von  $R^4$  und  $R^5$  haben,

oder

$R^8$  und  $R^9$  gemeinsam einen Rest der Formel  $=O$  oder  $=NR^{18}$  bilden,

15 worin

$R^{18}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20 L geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy substituiert sind,

T und X gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

T oder X eine Bindung bedeuten,

5 V ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -NR<sup>19</sup>-Gruppe bedeutet,

worin

R<sup>19</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

10 E für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Hydroxy substituiert ist, oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

15 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Wasserstoff, Nitro, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxyl, Hydroxyl, Cyano, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy-carbonyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, oder für eine Gruppe der Formel -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> stehen,

worin

R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

25 und/oder

$R^1$  und/oder  $R^2$  für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethoxy, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

5 und/oder für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 7 Kohlenstoffatomen, oder durch eine Gruppe der Formel  $-NR^{22}R^{23}$  10 substituiert sind,

worin

$R^{22}$  und  $R^{23}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

15 und/oder

$R^1$  und  $R^2$  gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette oder Alkenylkette mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bilden, die gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

20  $R^3$  für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen oder Benzoyl steht, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder für geradkettiges oder verzweigtes Fluoracyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen und 7 Fluoratomen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, 25 oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Halogen, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch Phenyl oder Tetrazol substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

und/oder Alkyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -OR<sup>24</sup> substituiert ist,

worin

5 R<sup>24</sup> geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

und deren Salze.

Die erfindungsgemäßen substituierten Chinoline können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

10 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, 15 Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder 20 Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Diese Mischungen der Enantiomeren und Diastereomeren lassen sich in bekannter Weise in 30 die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile trennen.

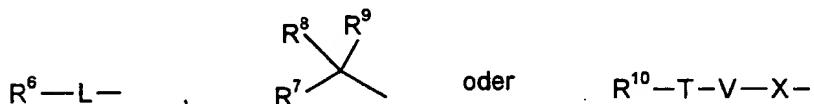
Heterocyclus, gegebenenfalls benzokondensiert, steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen gesättigten oder ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen, vorzugsweise 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann. Beispielsweise seien genannt: Indolyl, Isochinolyl, Chinolyl, Benzo[b]thiophen, Benzo[b]furanyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Chinolyl, Furyl, Pyridyl und Thienyl.

Bevorzugt sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

10 A für Phenyl oder Naphthyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Amino, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

15 D für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder für einen Rest der Formel



steht,

20 worin

25  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten, oder Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Tetrazolyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyrrolidinyl, Indolyl, Morpholinyl, Imidazolyl, Benzothiazolyl, Phenoxathiin-2-yl, Benzoxazolyl, Furyl, Chinolyl oder Purin-8-yl bedeuten, wobei die Cyclen, gegebenenfalls bis zu 3-fach im Fall der stickstoffhaltigen Ringe auch über die N-Funktion, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy,

Cyano, Carboxyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Triazolyl, Tetrazolyl, Benzoxathiazolyl oder Phenyl substituiert sind,  
 5 und/oder durch eine Gruppe der Formel -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>12</sup> oder -SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup> substituiert sind,

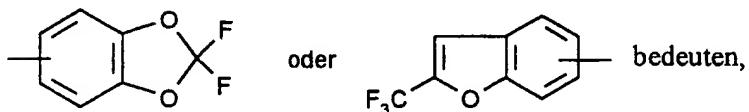
worin

10 R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> gleich oder verschieden sind und Phenyl bedeuten, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Fluor, Chlor oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

oder

R<sup>6</sup> und/oder R<sup>7</sup> einen Rest der Formel

15



20

R<sup>8</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom bedeutet,  
 und  
 R<sup>9</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit bis zu jeweils 5 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> bedeutet,

worin

25

R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

$R^8$  und  $R^9$  gemeinsam einen Rest der Formel  $=O$  oder  $=NR^{18}$  bilden,

worin

5  $R^{18}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

L geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy substituiert sind,

10 T und X gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

T oder X eine Bindung bedeuten,

15 V ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel  $-NR^{19}$  bedeutet,

worin

$R^{19}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

20 E für Cyclopropyl, -butyl, -pentyl, -hexyl oder -heptyl steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Cyclopropyl, -butyl, -hexyl, -pentyl, -heptyl oder durch Hydroxy substituiert ist, oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Trifluormethyl substituiert ist,

5             $R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sind und für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Wasserstoff, Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxyl, Hydroxyl, Cyano, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxycarbonyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen, oder  
              für eine Gruppe der Formel  $-NR^{20}R^{21}$  stehen,

worin

10             $R^{20}$  und  $R^{21}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und/oder

15             $R^1$  und/oder  $R^2$  für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

20            und/oder für Phenyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, oder durch eine Gruppe der Formel  $-NR^{22}R^{23}$  substituiert sind,

worin

25             $R^{22}$  und  $R^{23}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und/oder

$R^1$  und  $R^2$  gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette oder Alkenylkette mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bilden, die gege-

benenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen oder Benzoyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, 5 Brom, Trifluormethyl, Nitro oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder für geradkettiges oder verzweigtes Fluoracyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch 10 Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch Phenyl oder Tetrazol substituiertes Phenyl substituiert sein kann,  
und/oder Alkyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -OR<sup>24</sup> substituiert ist,

15 worin

R<sup>24</sup> geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

und deren Salze.

20 Besonders bevorzugt sind erfahrungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

A für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,  
25 D für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Nitro, Phenyl, Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist, oder für einen Rest der Formel



steht,

worin

$R^6$ ,  $R^7$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander Cyclopropyl, Cyclopentyl oder 5 Cyclohexyl bedeutet, oder Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Tetrazolyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Phenoxathiin-2-yl, Indolyl, Imidazolyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Furyl, Chinolyl oder Purin-8-yl bedeutet,

10 wobei die Cyclen, gegebenenfalls bis zu 3-fach, im Fall der stickstoffhaltigen Ringe auch über die N-Funktion, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Triazolyl, Tetrazolyl, Benzothiazolyl oder Phenyl 15 substituiert sind

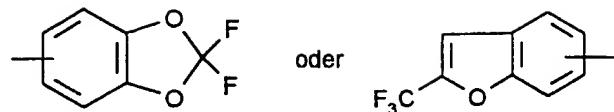
und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{12}$  oder  $-SO_2R^{13}$  substituiert sind,

worin

$R^{11}$ ,  $R^{12}$  und  $R^{13}$  gleich oder verschieden sind und Phenyl bedeuten, 20 das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Fluor, Chlor oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

oder

25  $R^6$  und/oder  $R^7$  einen Rest der Formel



bedeuten,

R<sup>8</sup> Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

und

R<sup>9</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy,  
5 Trifluormethoxy, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder  
Alkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der  
Formel -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> bedeutet,

worin

10 R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder  
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlen-  
stoffatomen bedeuten,

oder

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gemeinsam einen Rest der Formel =O oder =NR<sup>18</sup> bilden,

worin

15 R<sup>18</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder  
Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

L geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis  
zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach  
durch Hydroxy substituiert sind,

20 T und X gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes  
Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

T oder X eine Bindung bedeuten,

V ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel -NR<sup>19</sup> bedeutet,

worin

5 R<sup>19</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10 E für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl oder Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor oder Trifluormethyl substituiert ist, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

15 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Wasserstoff, Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxyl, Hydroxyl, Cyano, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxycarbonyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen stehen, oder  
für eine Gruppe der Formel -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> stehen,

worin

20 R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und/oder

R<sup>1</sup> und/oder R<sup>2</sup> für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy oder Ethoxy substituiert ist,

25 und/oder für Phenyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl,

Acyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup> substituiert sind,

worin

5 R<sup>22</sup> und R<sup>23</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und/oder

10 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette oder Alkenylkette mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bilden, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Methoxy oder Ethoxy substituiert sind,

15 R<sup>3</sup> für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 15 Kohlenstoffatomen oder Benzoyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Nitro oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder für geradkettiges oder verzweigtes Fluoracyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder 20 durch Phenyl oder Tetrazol substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

und Alkyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -OR<sup>24</sup> substituiert ist,

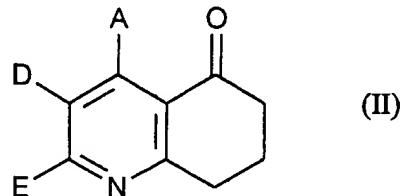
worin

25 R<sup>24</sup> geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

und deren Salze.

Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

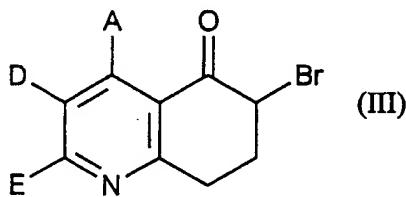


5 in welcher

A, D und E die oben angegebene Bedeutung haben,

zunächst durch Bromierung in Lösemitteln,

in die Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



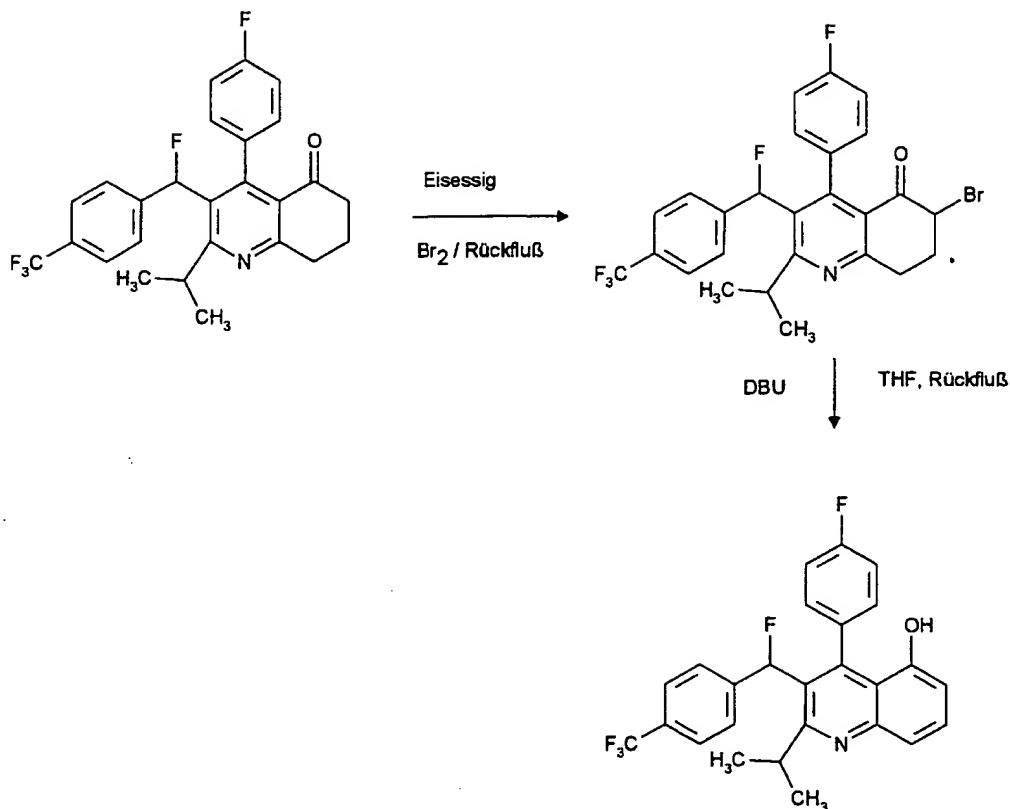
10 in welcher

A, D und E die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

anschließend mit Basen in inerten Lösemitteln umsetzt und gegebenenfalls die oben unter R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> genannten Substituenten nach üblichen Methoden einführt  
15 und/oder variiert.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:



Die Bromierung wird im allgemeinen mit elementarem Brom oder  $\text{CuBr}_2$ , vorzugsweise mit elementarem Brom durchgeführt.

Die Bromierung erfolgt in Eisessig bei Rückflußtemperatur und Normaldruck.

5 Die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (III) erfolgt im allgemeinen mit Basen.

Als Basen kommen die üblichen stark basischen Verbindungen in Frage. Hierzu gehören bevorzugt 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), 2,4,6-Collidin oder lithiumorganische Verbindungen wie beispielsweise N-Butyllithium, sec.-Butyllithium, tert. Butyllithium oder Phenyllithium, oder Amide wie beispielsweise Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Kaliumamid, oder Lithiumhexamethylsilylamid, oder Alkalihydride wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid. Besonders bevorzugt wird DBU eingesetzt.

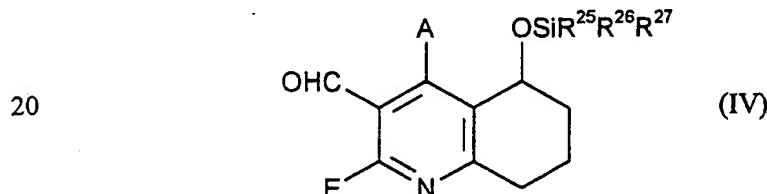
Als Basen eignen sich außerdem die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide oder- bromide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Bariumhydroxid oder Lithiumbromid, oder Alkalicarbonate wie Natrium-, Kaliumcarbonat oder Lithiumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat. Besonders bevorzugt werden Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Lithiumbromid und Lithiumcarbonat eingesetzt.

Die Base wird in einer Menge von 0,1 mol bis 5 mol, bevorzugt von 0,5 mol bis 2 mol, jeweils bezogen auf 1 mol der Ausgangsverbindung, eingesetzt.

Als Lösemittel eignen sich hier im allgemeinen Essigsäure oder Ether, wie 10 Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylool, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, 15 Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist Essigsäure.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind größtenteils neu und können beispielsweise hergestellt werden, indem man

[A] im Fall D  $\neq$  Aryl, in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



in welcher

A und E die oben angegebene Bedeutung haben,

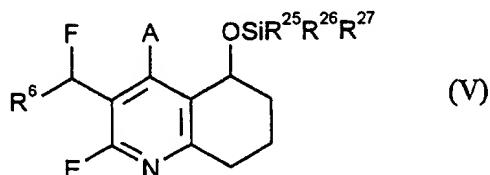
und

25  $R^{25}$ ,  $R^{26}$  und  $R^{27}$  gleich oder verschieden sind und für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen,

zunächst mit metallorganischen Reagenzien im Sinne einer Grignard-Reaktion den Substituenten D in inerten Lösemitteln generiert,

in einem weiteren Schritt das gebildete Grignard-Addukt mit Diethylamino-Schwefelfluorid (DAST) zur Fluor-Verbindung der allgemeinen Formel (V)

5



(V)

in welcher

A, E, R<sup>6</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup> und R<sup>27</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

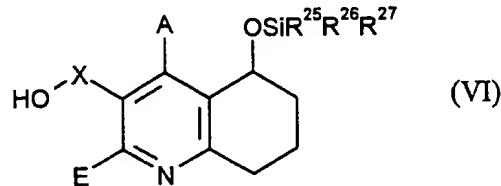
umsetzt und nach Abspaltung der Hydroxyschutzgruppe anschließend die Oxidation zur Carbonylfunktion durchführt,

10

oder

[B] im Fall, daß D für den Rest der Formel R<sup>10</sup>-T-V-X steht, in welcher V ein Sauerstoffatom bedeutet,

Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



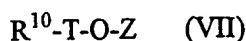
(VI)

15

in welcher

A, E, X, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup> und R<sup>27</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



in welcher

$R^{10}$  und T die oben angegebene Bedeutung haben

und

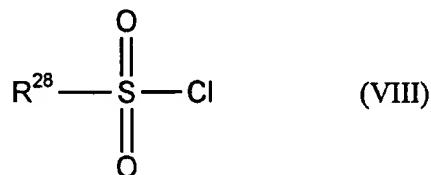
Z für Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom steht,

5 in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und/oder Hilfsstoffs umsetzt

und abschließend wie oben unter [A] beschrieben in die Carbonylgruppe überführt,

oder

10 [C] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) zunächst durch Umsetzungen mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

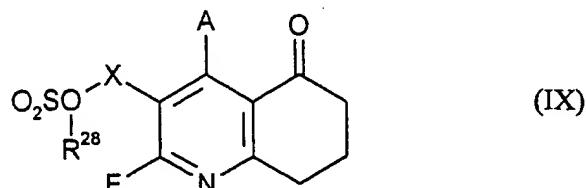


in welcher

$R^{28}$  für geradkettiges Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

15



in welcher

A, E, X und  $R^{28}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



in welcher

$R^{10}$ , T und V die oben angegebene Bedeutung haben,

5 umsetzt,

und gegebenenfalls auch auf diesen Stufen, die unter A, D, E und/oder  $R^1$  und  $R^2$  aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden, variiert oder einführt.

Als Lösemittel für alle Verfahren eignen sich Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, 10 Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist Dichlormethan.

Als Basen kommen für die einzelnen Schritte die üblichen stark basischen Verbindungen in Frage. Hierzu gehören bevorzugt lithiumorganische Verbindungen wie beispielsweise N-Butyllithium, sec.-Butyllithium, tert.-Butyllithium oder Phenyllithium, oder Amide wie beispielsweise Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Kaliumamid, oder Lithiumhexamethylsilylamid, oder Alkalihydride wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid. Besonders bevorzugt werden N-Butyllithium, 20 Natriumhydrid oder Lithiumdiisopropylamid eingesetzt.

Für die Verfahren [B] und [C] eignen sich außerdem die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat. Besonders bevorzugt werden Natriumhydrid oder Kaliumhydroxid eingesetzt.

Als metallorganische Reagenzien eignen sich beispielsweise Systeme wie Mg/Brombenzotrifluorid und p-Trifluormethylphenyllithium.

Die Reduktionen werden im allgemeinen mit Reduktionsmitteln, bevorzugt mit solchen, die für die Reduktion von Ketonen zu Hydroxyverbindungen geeignet sind, durchgeführt. Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Trialkylborans. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumboranat, Natriumboranat, Kaliumboranat, Zinkboranat, Lithium-trialkylhydrido-boranat, Diisobutylaluminiumhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt wird die Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid und Natriumborhydrid durchgeführt.

Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 6 mol, bevorzugt von 1 mol bis 4 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen, eingesetzt.

Die Reduktion verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +50°C, bevorzugt von -78°C bis 0°C im Falle des DIBAH, 0°C bis Raumtemperatur im Falle des NaBH<sub>4</sub>.

Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

Die Hydrierung erfolgt nach üblichen Methoden mit Wasserstoff in Anwesenheit von Edelmetalkatalysatoren, wie beispielsweise Pd/C, Pt/C oder Raney-Nickel in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise in Alkoholen wie beispielsweise Methanol, Ethanol oder Propanol, in einem Temperaturbereich von -20°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +50°C, bei Normaldruck oder Überdruck.

Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Alkohole und THF, vorzugsweise Methanol / THF in Anwesenheit von Salzsäure in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, und Normaldruck.

Als Derivatisierungen seien beispielhaft folgende Reaktionstypen genannt:

Oxidationen, Reduktionen, Hydrierungen, Halogenierung, Wittig/Grignard-Reaktionen und Amidierungen/Sulfoamidierungen.

Als Basen kommen für die einzelnen Schritte die üblichen stark basischen Verbindungen in Frage. Hierzu gehören bevorzugt lithiumorganische Verbindungen wie beispielsweise N-Butyllithium, sec.-Butyllithium, tert. Butyllithium oder Phenyllithium, oder Amide wie beispielsweise Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Kaliumamid, oder Lithiumhexamethylsilylamid, oder Alkalihydride wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid. Besonders bevorzugt werden N-Butyllithium, Natriumhydrid oder Lithiumdiisopropylamid eingesetzt.

10 Als Basen eignen sich außerdem die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat. Besonders bevorzugt werden Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid eingesetzt.

15 Als Lösemittel eignen sich für die einzelnen Reaktionsschritte auch Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol oder tert. Butanol. Bevorzugt ist tert. Butanol.

Gegebenenfalls ist es nötig, einige Reaktionsschritte unter Schutzgasatmosphäre durchzuführen.

20 Die Halogenierungen erfolgen im allgemeinen in einem der oben aufgeführten chlorierten Kohlenwasserstoffen, wobei Methylenchlorid bevorzugt ist.

Als Halogenierungsmittel eignen sich beispielsweise Diethylamino-Schwefeltrifluorid (DAST), Morpholino-Schwefelfluorid oder  $\text{SOCl}_2$ .

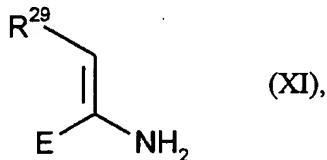
25 Die Halogenierung verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +50°C, bevorzugt von -78°C bis 0°C, jeweils in Abhängigkeit von der Wahl des Halogenierungsmittels sowie Lösemittel.

Die Halogenierung verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich, bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III) und (VII) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) sind größtenteils neu und können hergestellt werden, indem man

5     durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)



in welcher

E     die oben angegebene Bedeutung hat

und

10    R<sup>29</sup>    für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxykarbonyl oder Aryl (D = Aryl) steht,

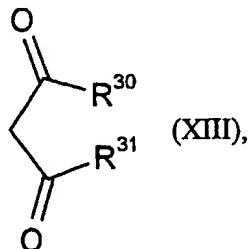
mit Aldehyden der allgemeinen Formel (XII)



in welcher

A     die oben angegebene Bedeutung hat,

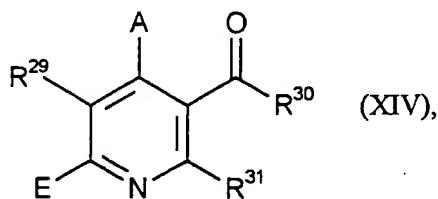
15    und Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)



in welcher

$R^{30}$  und  $R^{31}$  unter Einbezug einer Carbonylgruppe den oben angegebenen Bedeutungsumfang von  $R^1$  und  $R^2$  umfassen,

zunächst in die entsprechenden Hexahydrochinolinen überführt, anschließend durch  
5 Oxidation die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV)



in welcher

A, E,  $R^{29}$ ,  $R^{30}$  und  $R^{31}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt,

10 in weiteren Schritten die Carbonylfunktion zur Hydroxyfunktion reduziert, die Silylgruppe einführt, die Alkoxycarbonylfunktion zur Hydroxymethylfunktion reduziert und abschließend zur Aldehydfunktion oxidiert.

Die Umsetzung zu den Hexahydrochinolinderivaten erfolgt im allgemeinen in Alkoholen, vorzugsweise Ethanol, unter Rückfluß und Normaldruck.

15 Die Oxidation zu den Tetrahydrochinolinen erfolgt vorzugsweise in Dichlormethan mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-p-benzochinon bei Raumtemperatur.

Die Reduktion der Carbonylgruppe zur Hydroxyfunktion erfolgt im allgemeinen in Toluol mit einem der oben angegebenen Reduktionsmittel, vorzugsweise Diisobutylaluminiumhydrid, bei -78°C und unter Schutzgasatmosphäre.

20 Die Einführung der Silylschutzgruppe erfolgt vorzugsweise in Dimethylformamid in Anwesenheit eines Hilfsmittels, vorzugsweise Imidazol/N-Dimethylaminopyridin, bei Raumtemperatur.

Die Reduktion der Alkoxycarbonylgruppe erfolgt in Analogie zu der oben aufgeführten Verfahrensweise zur Reduktion der Carbonylgruppe.

Die Oxidation zur Aldehydfunktion erfolgt vorzugsweise in Dichlormethan mit Pyridiniumchlorochromat in Anwesenheit von neutralem Aluminiumoxid bei 5 Raumtemperatur.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (VII), (VIII), (X), (XI), (XII) und (XIII) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (V), (VI), (IX) und (XIV) sind teilweise bekannt oder neu und können dann wie oben beschrieben hergestellt 10 werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIX) sind teilweise bekannt oder neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) haben ein nicht vorhersehbares pharmakologisches Wirkspektrum.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) besitzen wertvolle, im Vergleich zum Stand der Technik überlegene, pharmakologische Eigenschaften, insbesondere sind sie hochwirksame Inhibitoren des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP) und stimulieren den Reversen Cholesterintransport. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe bewirken eine Senkung des LDL-Cholesterinspiegels im Blut bei gleichzeitiger Erhöhung des HDL-Cholesterinspiegels. Sie können deshalb zur Behandlung und Prävention von Hyperlipoproteinämie, Hypolipoproteinämie, Dyslipidämien, Hypertriglyceridämien, kombinierten Hyperlipidämien 20 oder Arteriosklerose eingesetzt werden.

Die pharmakologische Wirkung der erfindungsgemäßen Stoffe wurden in folgendem Test bestimmt:

**CETP-Inhibitions-Testung**Gewinnung von CETP

5 CETP wird aus humanem Plasma durch Differential-Zentrifugation und Säulenchromatographie in partiell gereinigter Form gewonnen und zum Test verwendet. Dazu wird humanes Plasma mit NaBr auf eine Dichte von 1,21 g pro ml eingestellt und 18 h bei 50.000 Upm bei 4°C zentrifugiert. Die Bodenfraktion ( $d > 1,21$  g/ml) wird auf eine Sephadex®Phenyl-  
10 Sepharose 4B (Fa. Pharmacia) Säule aufgetragen, mit 0,15 m NaCl/0,001 m TrisHCl pH 7,4 gewaschen und anschließend mit dest. Wasser eluiert. Die CETP-aktiven Fraktionen werden gepoolt, gegen 50mM NaAcetat pH 4,5 dialysiert und auf eine CM-Sepharose® (Fa. Pharmacia)-Säule aufgetragen. Mit einem linearen Gradienten (0-1 M NaCl) wird anschließend eluiert. Die gepoolten CETP-Fraktionen werden gegen 10 mM TrisHCl pH 7,4 dialysiert und anschließend durch Chromatographie über eine Mono Q®-  
15 Säule (Fa. Pharmacia) weiter gereinigt.

Gewinnung von radioaktiv markiertem HDL

50 ml frisches humanes EDTA-Plasma wird mit NaBr auf eine Dichte von 1,12 eingestellt und bei 4°C im Ty 65-Rotor 18 h bei 50.000 Upm zentrifugiert. Die Oberphase wird zur Gewinnung von kaltem LDL verwendet.  
20 Die Unterphase wird gegen 3\*4 l PDB-Puffer (10 mM Tris/HCl pH 7,4, 0,15 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0,02%  $NaN_3$ ) dialysiert. Pro 10 ml Retentatvolumen wird anschließend 20  $\mu$ l 3H-Cholesterin (Dupont NET-725; 1  $\mu$ C/ $\mu$ l gelöst in Ethanol !) hinzugesetzt und 72 h bei 37°C unter  $N_2$  inkubiert.

25 Der Ansatz wird dann mit NaBr auf die Dichte 1,21 eingestellt und im Ty 65-Rotor 18 h bei 50.000 Upm bei 20°C zentrifugiert. Man gewinnt die Oberphase und reinigt die Lipoproteinfaktionen durch Gradientenzentrifugation. Dazu wird die isolierte, markierte Lipoproteinfaktion mit NaBr auf eine Dichte von 1,26 eingestellt. Je 4 ml dieser Lösung werden in Zentrifugenröhren (SW 40-Rotor) mit 4 ml einer Lösung der Dichte 1,21 sowie 4,5 ml einer Lösung von 1,063 überschichtet (Dichtelösungen aus PDB-Puffer und NaBr) und anschließend 24 h bei 38.000 Upm und 20°C

im SW 40-Rotor zentrifugiert. Die zwischen der Dichte 1,063 und 1,21 liegende, das markierte HDL enthaltende Zwischenschicht wird gegen 3\*100 Volumen PDB-Puffer bei 4°C dialysiert.

5 Das Retentat enthält radioaktiv markiertes  $^3\text{H}$ -CE-HDL, das auf ca.  $5 \times 10^6$  cpm pro ml eingestellt zum Test verwendet wird.

### CETP-Test

Zur Testung der CETP-Aktivität wird die Übertragung von  $^3\text{H}$ -Cholesterolester von humanen HDL-Lipoproteinen auf biotinylierte LD-Lipoproteine gemessen.

10 Die Reaktion wird durch Zugabe von Streptavidin-SPA®beads (Fa. Amersham) beendet und die übertragene Radioaktivität direkt im Liquid Scintillation Counter bestimmt.

15 Im Testansatz werden 10  $\mu\text{l}$  HDL- $^3\text{H}$ -Cholesterolester (~50.000 cpm) mit 10  $\mu\text{l}$  Biotin-LDL (Fa. Amersham) in 50 mM Hepes / 0,15 M NaCl / 0,1% Rinderserumalbumin / 0,05%  $\text{NaN}_3$  pH 7,4 mit 10  $\mu\text{l}$  CETP (1 mg/ml) und 3  $\mu\text{l}$  Lösung der zu prüfenden Substanz (in 10% DMSO / 1% RSA) gelöst, für 18 h bei 37°C inkubiert. Anschließend werden 200  $\mu\text{l}$  der SPA-Streptavidin-Bead-Lösung (TRKQ 7005) zugesetzt, 1 h unter Schütteln weiter inkubiert und anschließend im Scintillationszähler gemessen. Als 20 Kontrollen dienen entsprechende Inkubationen mit 10  $\mu\text{l}$  Puffer, 10  $\mu\text{l}$  CETP bei 4°C sowie 10  $\mu\text{l}$  CETP bei 37°C.

Die in den Kontrollansätzen mit CETP bei 37°C übertragene Aktivität wird als 100% Übertragung gewertet. Die Substanzkonzentration, bei der diese Übertragung auf die Hälfte reduziert ist, wird als  $\text{IC}_{50}$ -Wert angegeben.

25 In der folgenden Tabelle A sind die  $\text{IC}_{50}$ -Werte (mol/l) für CETP-Inhibitoren angegeben:

Tabelle A:

Beispiel-Nr.	IC <sub>50</sub> -Wert (mol/l)
3	180 nM

**Ex vivo Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen**

5 Syrische Goldhamster aus werkseigener Zucht werden nach 24-stündigem Fasten narkotisiert (0,8 mg/kg Atropin, 0,8 mg/kg Ketavet® s.c., 30' später 50 mg/kg Nembutal i.p.). Anschließend wird die V.jugularis freipräpariert und kanüliert. Die Testsubstanz wird in einem geeigneten Lösemittel (in der Regel Adalat-Placebolösung: 60 g Glycerin, 100 ml H<sub>2</sub>O, ad 1000 ml PEG-400) gelöst und den Tieren über einen in die V.jugularis eingeführten PE-Katheter verabreicht. Die Kontrolltiere erhalten das gleiche Volumen Lösungsmittel ohne Testsubstanz. Anschließend wird die Vene abgebunden und die Wunde verschlossen.

10 15 Die Verabreichung der Testsubstanzen kann auch p.o. erfolgen, indem die Substanzen in DMSO gelöst und 0,5 % Tylose suspendiert mittels Schlundsonde peroral verabreicht werden. Die Kontrolltiere erhalten identische Volumen Lösemittel ohne Testsubstanz.

20 25 Nach verschiedenen Zeitpunkten - bis zu 24 Stunden nach Applikation - wird den Tieren durch Punktions des retro-orbitalen Venenplexus Blut entnommen (ca. 250 µl). Durch Inkubation bei 4°C über Nacht wird die Gerinnung abgeschlossen, anschließend wird 10 Minuten bei 6000 x g zentrifugiert. Im so erhaltenen Serum wird die CETP-Aktivität durch den modifizierten CETP-Test bestimmt. Es wird wie für den CETP-Test oben beschrieben die Übertragung von <sup>3</sup>H-Cholesterolester von HD-Lipoproteinen auf biotinylierte LD-Lipoproteine gemessen.

Die Reaktion wird durch Zugabe von Streptavidin-SPA<sup>R</sup>beads (Fa. Amersham) beendet und die übertragene Radioaktivität direkt im Liquid Scintillation Counter bestimmt.

Der Testansatz wird wie unter "CETP-Test" beschrieben durchgeführt. Lediglich 10 µl CETP werden für die Testung der Serum durch 10 µl der entsprechenden Serumproben ersetzt. Als Kontrollen dienen entsprechende Inkubationen mit Seren von unbehandelten Tieren.

5 Die in den Kontrollansätzen mit Kontrollseren übertragene Aktivität wird als 100% Übertragung gewertet. Die Substanzkonzentration, bei der diese Übertragung auf die Hälfte reduziert ist wird als ED<sub>50</sub>-Wert angegeben.

#### **In vivo Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen**

Bei Versuchen zur Bestimmung der oralen Wirkung auf Lipoproteine und Triglyceride wird syrischen Goldhamstern aus werkseigener Zucht Testsubstanz in DMSO gelöst und 0,5% Tylose suspendiert mittels Schlundsonde peroral verabreicht. Zur Bestimmung der CETP-Aktivität wird vor Versuchsbeginn durch retro-orbitale Punktion Blut entnommen (ca. 250 µl). Anschließend werden die Testsubstanzen peroral mittels einer Schlundsonde verabreicht. Die Kontrolltiere erhalten identische Volumen Lösemittel ohne Testsubstanz. Anschließend wird den Tieren das Futter entzogen und zu verschiedenen Zeitpunkten - bis zu 24 Stunden nach Substanzapplikation - durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus Blut entnommen.

Durch Inkubation von 4°C über Nacht wird die Gerinnung abgeschlossen, anschließend wird 10 Minuten bei 6000 x g zentrifugiert. Im so erhaltenen Serum wird der Gehalt an Cholesterin und Triglyceriden mit Hilfe modifizierter kommerziell erhältlicher Enzymtests bestimmt (Cholesterin enzymatisch 14366 Merck, Triglyceride 14364 Merck). Serum wird in geeigneter Weise mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

100 µl Serum-Verdünnung werden mit 100 µl Testsubstanz in 96-Lochplatten versetzt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wird die optische Dichte bei einer Wellenlänge von 492 nM mit einem automatischen Platten-Lesegerät bestimmt. Die in den Proben enthaltene Triglycerid- bzw. Cholesterinkonzentration wird mit Hilfe einer parallel gemessenen Standardkurve bestimmt.

Die Bestimmung des Gehaltes von HDL-Cholesterin wird nach Präzipitation der ApoB-haltigen Lipoproteine mittels eines Reagenzengemisch (Sigma 352-4 HDL Cholesterol Reagenz) nach Herstellerangaben durchgeführt.

## 5      **In vivo Wirksamkeit an transgenen hCETP-Mäusen**

Transgenen Mäusen aus eigener Zucht (Dinchuck, Hart, Gonzalez, Karmann, Schmidt, Wirak; BBA (1995), 1295, 301) wurden die zu prüfenden Substanzen im Futter verabreicht. Vor Versuchsbeginn wurde den Mäusen retroorbital Blut entnommen, um Cholesterin und Triglyceride im Serum zu bestimmen. Das Serum wurde wie oben für Hamster beschrieben durch Inkubation bei 4°C über Nacht und anschließender Zentrifugation bei 6000 x g gewonnen. Nach einer Woche wurde den Mäusen wieder Blut entnommen, um Lipoproteine und Triglyceride zu bestimmen. Die Veränderung der gemessenen Parameter werden als prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert ausgedrückt.

Die Erfindung betrifft außerdem die Kombination von substituierten Chinolinen der allgemeinen Formel (I) mit einem Glucosidase- und/oder Amylasehemmer zur Behandlung von familiärer Hyperlipidaemien, der Fetsucht (Adipositas) und des Diabetes mellitus. Glucosidase- und/oder Amylasehemmer im Rahmen der Erfindung sind beispielsweise Acarbose, Adiposine, Voglibose, Miglitol, Emiglitate, MDL-25637, Camiglibose (MDL-73945), Tendamistate, AI-3688, Trestatin, Pradimicin-Q und Salbostatin.

Bevorzugt ist die Kombination von Acarbose, Miglitol, Emiglitate oder Voglibose mit einer der oben aufgeführten erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit Cholesterin senkenden Vastatinen oder ApoB-senkenden Prinzipien kombiniert werden, um Dyslipidemien, kombinierte Hyperlipidemien, Hypercholesterolemien oder Hypertriglyceridemien zu behandeln.

Die genannten Kombinationen sind auch zur primären oder sekundären Prävention koronarer Herzerkrankungen (z.B. Myokardinfarkt) einsetzbar.

Vastatine im Rahmen der Erfindung sind beispielsweise Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin und Cerivastatin. ApoB senkende Mittel sind z.B. MTP-Inhibitoren.

Bevorzugt ist die Kombination von Cerivastatin oder ApoB-Inhibitoren mit einer der oben aufgeführten erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulat, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösemittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmasse vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösemitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Hilfslösemittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise intravenös, parenteral, perlingual oder oral, insbesondere oral.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen des Wirkstoffs unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,5 mg/kg Körergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die 5 Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

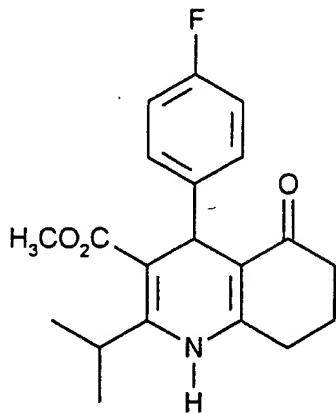
10 Verwendete Abkürzungen:

C	=	Cyclohexan
EE	=	Essigester
PE	=	Petrolether
THF	=	Tetrahydrofuran
15 DAST	=	Dimethylaminoschweif trifluorid
PTS	=	para-Toluolsulfonsäure
PDC	=	Pyridiniumdichromat
PE/EE	=	Petrolether / Essigsäureethylester

Ausgangsverbindungen**Beispiel I**

4-(4-Fluorphenyl)-2-isopropyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäure-methylester

5



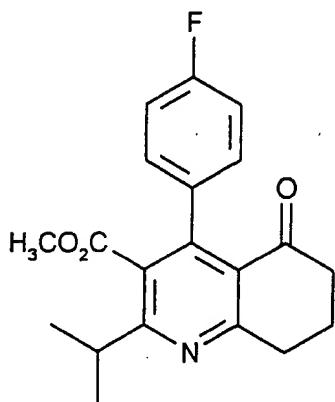
50,14 g (0,404 mol) p-Fluorbenzaldehyd, 45,3 g (0,404 mol) 1,3-Cyclohexandion und 57,89 g (0,404 mol) 3-Amino-4-methyl-pent-2-en-säure-methylester werden in 1000 ml Ethanol 60 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Mischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und bis zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird in 100 ml Toluol heiß gelöst, unter Abkühlen mit 1 l Petrolether versetzt und das auskristallisierende Produkt abgesaugt.

Ausbeute: 100,8 g (72,6 % d. Th.)

$R_f = 0,15$  (Toluol/EE 8:1)

**Beispiel II**

4-(4-Fluorphenyl)-2-isopropyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-carbonsäure-methylester



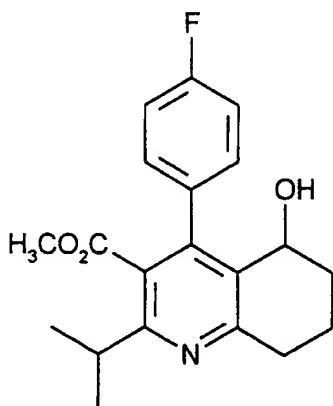
5 Zu einer Lösung von 46,04 g (0,1341 mol) der Verbindung aus Beispiel I in 645 g Dichlormethan p.a. gibt man 30,44 g (0,1341 mol) 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-p-benzochinon (DDQ) und röhrt über Nacht bei Raumtemperatur. Danach wird über 500 ml Kieselgel 60 abgesaugt, mit 700 ml Dichlormethan nachgewaschen, die vereinigten Filtrate bis zur Trockene eingeeengt.

10 Ausbeute: 24,2 g (52,87 % d. Th.)  
 $R_f = 0,54$  (Toluol/EE 8:2)

**Beispiel III**

4-(4-Fluorphenyl)-2-isopropyl-5-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-carbonsäure-methylester

15

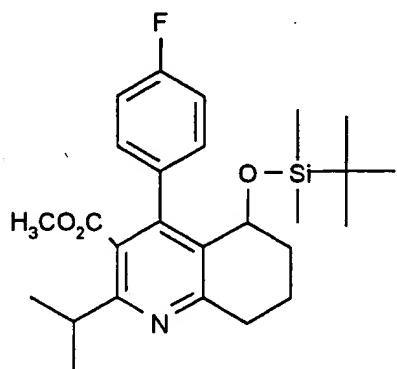


70,64 g (0,207 mol) der Verbindung aus Beispiel II werden unter Argon in 706 g Toluol p.a. gelöst, auf -78°C gekühlt und 228 ml (0,228 mol; 1,1 eq.) Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H; 1,0 molar in Toluol) innerhalb von 20 min zugetropft. Nach 5 min Rühren bei -78°C werden nochmals 35 ml (0,15 eq.) 5 DIBAL-H zugegeben und 10 min gerührt. Danach lässt man bei -78°C 500 ml 20 %ige Kaliumnatriumtartratlösung zutropfen, wobei die Temperatur langsam auf 20°C ansteigt. Nach 1 Stunde Nachrührzeit wird die wässrige Phase abgetrennt, noch zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen 10 Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an 1000 ml Kieselgel 60 mit Toluol, Toluol-EE-Gemischen (9:1, 8:2) gereinigt. Die Fraktionen mit der gewünschten Verbindung werden gesammelt, bis auf 100 ml eingeengt und mit Petrolether versetzt. Das ausgefallene Kristallisat wird abgesaugt und im Hochvakuum über Nacht 15 getrocknet.

Ausbeute: 1. Fraktion: 61,69 g (86,8 % d. Th.)  
 Ausbeute: 2. Fraktion: 6,34 g (8,9 % d. Th.)  
 $R_f = 0,14$  (Toluol/EE 9:1)

#### Beispiel IV

20 5-(tert.Butyldimethylsilyloxy)-4-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-chinolin-3-carbonsäure-methylester



68,0 g (0,198 mol) der Verbindung aus Beispiel III werden in 340 g DMF p.a. gelöst und nacheinander mit 59,69 g (0,396 mol; 2 eq.) tert. Butyldimethylsilylchlorid, 48,54 g (0,713 mol; 3,6 eq.) Imidazol und 0,484 g (0,00396 mol,

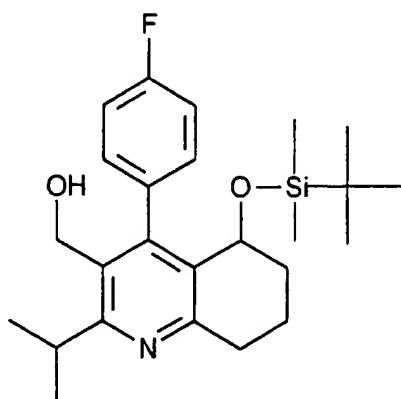
0,02 eq.) N-Dimethylaminopyridin versetzt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, in 800 ml Ammoniumchloridlösung und 400 ml Essigsäureethylester verteilt und mit 6 molarer Salzsäure ein pH-Wert von 5 bis 6 eingestellt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand - gelöst in Toluol - wird auf 1800 ml Kieselgel aufgetragen, anfangs mit Toluol und später mit Toluol/EE (9:1) eluiert. Nach Einengen der Eluate erhält man ein weißes, kristallines Produkt.

Ausbeute: 87,5 g (96,7 % d. Th.)

10  $R_f = 0,68$  (Toluol/EE 9:1)

### Beispiel V

5-(tert.Butyldimethylsilyloxy)-4-(4-fluorophenyl)-3-hydroxymethyl-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin



15 87,4 g (0,191 mol) der Verbindung aus Beispiel IV werden in 500 g Toluol p.a. gelöst und unter Argon auf -78°C gekühlt. 690 ml (0,690 mol; 3,61 eq.) DIBAL-H (1,0 molar in Toluol) werden in 1 Stunde zugetropft und danach noch 1,5 Stunden bei -78°C gerührt. Zu der auf -78°C gekühlten Lösung gibt man vorsichtig 30 ml Kaliumnatriumtartratlösung hinzu und röhrt 30 min bei -78°C. Danach läßt man den Ansatz auf Raumtemperatur ansteigen, schüttet 400 ml Kaliumnatriumtartratlösung hinzu und verdünnt mit Essigsäureethylester. Zum Schluß werden noch 1,2 l Kaliumnatriumtartratlösung zugegeben, wobei allmählich zwei nahezu klare Lösungen entstehen. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige noch zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der halbfeste Rückstand wird in

20

25

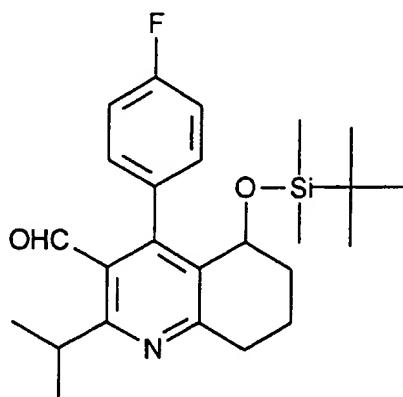
400 ml Toluol gelöst, auf 1100 ml Kieselgel 60, das zuvor mit Toluol konditioniert wurde, aufgetragen und nacheinander mit Toluol, Toluol/EE (9:1) eluiert. Die Fraktionen, die die gewünschte Verbindung enthalten, werden eingeengt, das zurückgewonnene Öl mit Petrolether versetzt, wobei ein Kristallbrei 5 ausfällt.

Ausbeute: 75,52 g (92,0 % d. Th.)

$R_f$  = 0,28 (Toluol/EE 9:1)

### Beispiel VI

5-(tert.Butyldimethylsilyloxy)-4-(4-fluorphenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-10  
chinolin-3-carbaldehyd



Zu einer Lösung von 67,1 g (0,156 mol) der Verbindung aus Beispiel V in 671 g 15  
Dichlormethan gibt man 31,8 g (0,312 mol; 2 eq.) neutrales Aluminiumoxid und 67,3 g (0,312 mol; 2 eq.) Pyridiniumchlorochromat (PCC) und röhrt 1,5 Stunden bei Raumtemperatur.

Die Reaktionslösung wird auf 1100 ml Kieselgel 60 (trocken) aufgetragen und danach zunächst mit Toluol und später mit Essigsäure-ethylester/Methanol (9:1) eluiert. Die Fraktionen, die die gewünschte Verbindung enthalten, werden eingeengt, das ausgefallene Material abgesaugt und mit wenig Toluol gewaschen. Das gewonnene Material wird anschließend in 100 ml Toluol 20  
gelöst, auf 250 ml Kieselgel 60 aufgetragen und mit Toluol, Toluol/EE (9:1) eluiert. Die Eluate werden eingeengt, das resultierende Öl mit Petrolether kristallisiert.

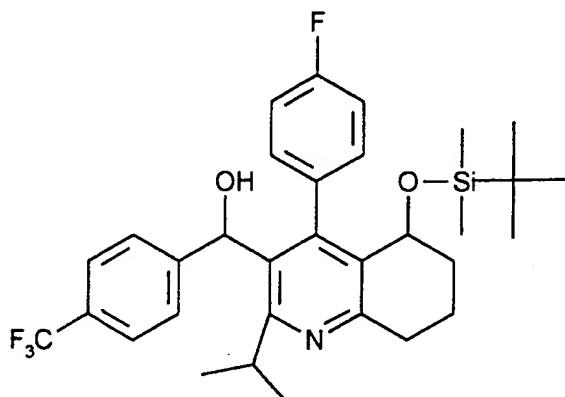
Ausbeute: 1. Fraktion: 28,8 g (43,1 % d.Th.)

Ausbeute: 2. Fraktion: 10,05 g (15,1 % d. Th.)

25  $R_f$  = 0,72 (Toluol/EE 9:1)

**Beispiel VII**

5-(tert.Butyldimethylsilyloxy)-4-(4-fluorphenyl)-3-[hydroxy-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (Dia A/Dia B-Gemisch)



5 341 mg (14,03 mmol; 6 eq.) Magnesiumspäne werden in 30 ml THF p.a. vorgelegt, unter Argon zum Rückfluß erhitzt und 1,052 g (4,676 mmol; 2 eq.) 4-Brombenzotrifluorid mittels Spritze pur zugetropft. Es wird 45 min unter Rückfluß gekocht, danach läßt man auf Raumtemperatur abkühlen (Grignard-Reagenz). 1,0 g (2,338 mmol) der Verbindung aus Beispiel VI werden in 20 ml THF p.a. gelöst, unter Argon auf ca -78°C gekühlt und dann das Grignard-Reagenz unter Rühren zugegeben. Das Kältebad wird entfernt und der Ansatz 1 Stunde gerührt. Die Reaktionslösung wird in 200 ml konz. Ammoniumchloridlösung und 250 ml Essigsäureethylester unter Rühren verteilt, die organische Phase abgetrennt, die wässrige noch zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeengt und im Hochvakuum über Nacht getrocknet.

10 Ausbeute: 1,18 g (97,5 % d. Th.; Dia A/Dia B-Gemisch)

15 Die Trennung der beiden Diastereomerengemische (Dia A und Dia B) erfolgt durch Chromatographie an 100 ml Kieselgel 60, konditioniert mit Cyclohexan. Das Diastereomerengemisch - gelöst in 4 ml Cyclohexan - wird an Kieselgel 60 zunächst mit Cyclohexan und anschließend mit Cyclohexan/THF (9:1) eluiert. Man erhält nach Einengen der Fraktionen die 2 Diastereomerengemische.

20 Ausbeute: Dia A: 789 mg (65,2 % d. Th.)

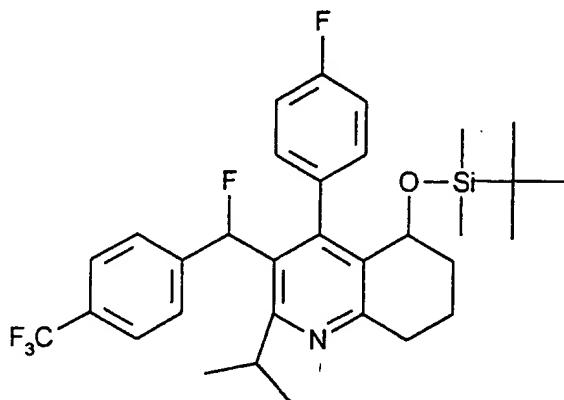
Ausbeute: Dia B: 410 mg (33,9 % d. Th.)

25  $R_f = 0,42$  (Cy/THF 9:1)

$R_f = 0,24$  (Cy/THF 9:1)

**Beispiel VIII**

5-(tert.Butyldimethylsilyloxy)-4-(4-fluorophenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (Dia A/Dia B-Gemisch)



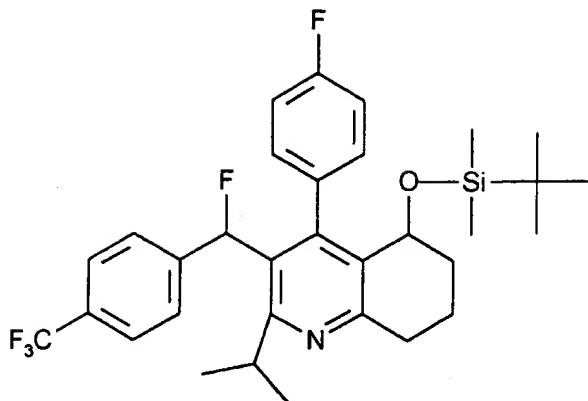
5 Zu einer Lösung von 876 mg (1,521 mmol) des Diastereomerengemisches A/B aus Beispiel VII in 70 ml Dichlormethan p.a. werden bei -78°C unter Argon 0,302 ml Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) mittels Spritze zugegeben, danach das Kältebad weggenommen und 30 min nachgerührt. Danach wird die Reaktionslösung in Essigsäureethylester/Ammoniumchlorid-Lösung eingerührt, die organische Phase abgetrennt, die wässrige noch dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert, das gesamte organische Extrakt mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeengt und im Hochvakuum getrocknet.

10 Ausbeute: 690 mg (78,5 % d. Th.)

$R_f = 0,57$  (Toluol/EE 9:1)

**15 Beispiel IX**

5-(tert.Butylsilyloxy)-4-(4-fluorophenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (Dia A)



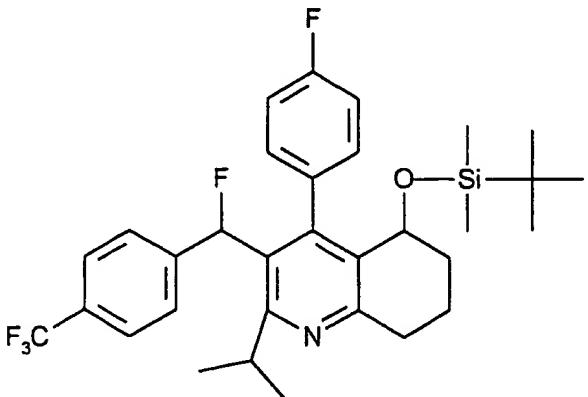
Analog Beispiel VIII werden 250 mg (0,436 mmol) der Verbindung Dia A aus Beispiel VII in 10 ml Dichlormethan p.a. mit 0,086 ml (0,654 mmol; 1,5 eq.) DAST bei -78°C umgesetzt.

5 Ausbeute: 233 mg (92,8 % d. Th.)  
 $R_f = 0,76$  (Cy/THF 9:1)

### Beispiel X

5-(tert-Butylsilyloxy)-4-(4-fluorophenyl)-3-[fluor-(4-trifluoromethyl-phenyl)-methyl]-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (Dia B)

10

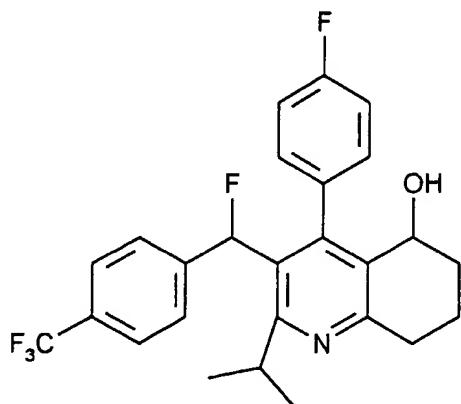


Analog Beispiel VIII werden 250 mg (0,436 mmol) der Verbindung Dia B aus Beispiel VIII in 10 ml Dichlormethan p.a. mit 0,086 ml (0,654 mmol; 1,5 eq.) DAST bei -78°C umgesetzt.

15 Ausbeute: 246 mg (98,4 % d. Th.)  
 $R_f = 0,76$  (Cy/THF 9:1)

**Beispiel XI**

4-(4-Fluorphenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (Dia A/Dia B-Gemisch)



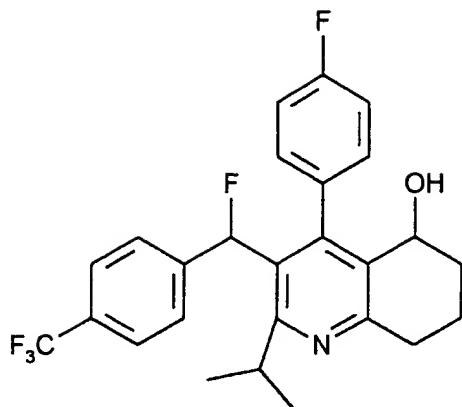
5 Zu 680 mg (1,177 mmol) der Verbindung aus Beispiel VIII, gelöst in 30 ml Methanol und 15 ml THF, gibt man 10 ml 3 molare Salzsäure und röhrt 1 Stunde bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wird in 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung eingerührt, die mit 100 ml Essigsäureethylester überschichtet ist. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige noch zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird an 50 g Kieselgel 60 nacheinander mit Toluol und Toluol/EE (8:2) chromatographiert.

10 Ausbeute: 240 mg (44,2 % d. Th.)

15  $R_f = 0,19$  (Toluol/EE 9:1)

**Beispiel XII**

4-(4-Fluorphenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (Dia A)



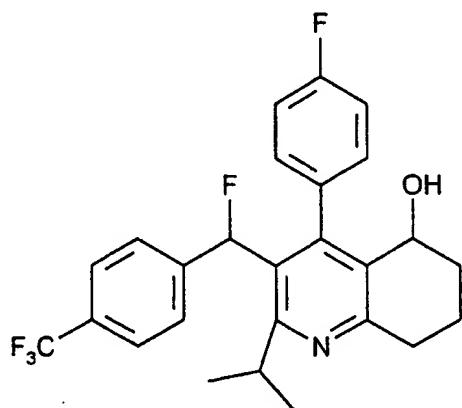
Analog Beispiel XI werden 223 mg (0,387 mmol) der Verbindung aus Beispiel IX in 9 ml Methanol und 9 ml THF mit 3 ml 3 molarer Salzsäure über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Chromatographie des Rohproduktes erfolgt an 40 ml 5 Kieselgel 60, das zuvor mit Cyclohexan equilibriert und danach mit Cyclohexan unter Zusatz von THF mit einem Gradienten von 10 bis 20 % eluiert wird.

Ausbeute: 167 mg (93,3 % d. Th.)

$R_f = 0,43$  (Cy/THF 8:2)

### Beispiel XIII

10 4-(4-Fluorophenyl)-3-[fluor-(4-trifluoromethyl-phenyl)-methyl]-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (Dia B)



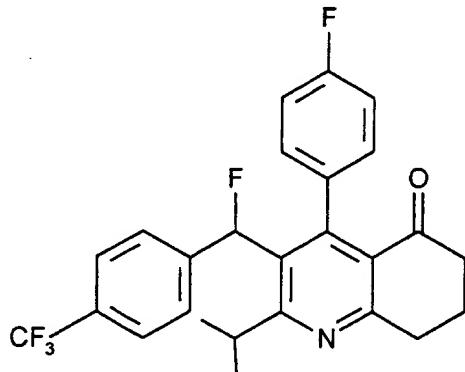
Analog Beispiel XI werden 236 mg (0,410 mmol) der Verbindung aus Beispiel X in 9 ml Methanol und 9 ml THF mit 3 ml 3 molarer Salzsäure über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Chromatographie des Rohproduktes erfolgt an 40 ml Kieselgel 60, das zuvor mit Cyclohexan equilibriert wurde, mit Cyclohexan unter Zusatz von THF mit einem Gradienten von 10 bis 20 %.

5 Ausbeute: 182 mg (98,9 % d. Th.)

$R_f$  = 0,41 (Cy/THF 8:1)

#### Beispiel XIV

10 4-(4-Fluorphenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-2-isopropyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (Isomer B)



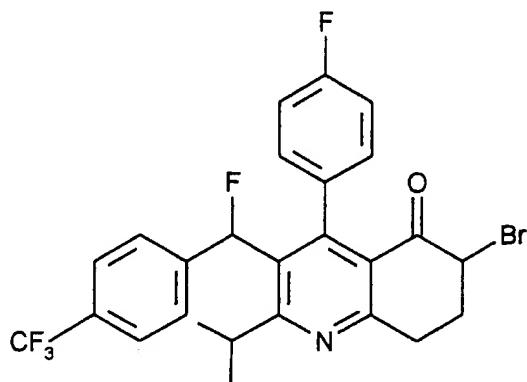
Zu einer Lösung von 2,48 g (5,4 mmol) 4-(4-Fluorphenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (Dia-Isomer B) aus Beispiel XIII, gelöst in 150 ml Dichlormethan p.a. gibt man 1,10 g (10,8 mmol; 2eq.) neutrales Aluminiumoxid und 2,33 g (10,8 mmol ; 2 eq.) Pyridiniumchlorochromat und röhrt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Danach saugt man über Kieselgel 60 (0,04 - 0,063 mm) ab und wäscht nacheinander mit Dichlormethan, Toluol und Toluol / Essigester-Gemisch nach, bis das gewünschte Produkt 15 vollständig eluiert ist. Die organischen Eluate werden im Vakuum eingeengt und der Rückstand an Kieselgel 60 (0,04 - 0,063 mm) mit einem Toluol-Essigester-Gemisch von 99:1; 95:5 und 90:10 chromatographiert.

20 Ausbeute: 1,80 g (73% d. Th.)

$R_f$  = 0,5 (Toluol/EE = 9:1).

**Beispiel XV**

6-Brom-4-(4-fluorphenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-2-isopropyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydrochinolin



5 Zu 250 mg (0,544 mmol) der Verbindung aus Beispiel XIV, die in 5 ml Eisessig gelöst und auf Rückfluß erwärmt werden, gibt man 0,028 ml (0,544 mmol) Brom vorsichtig hinzu. Anschließend wird 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung auf 100 ml Eiswasser gegossen und mit 100 ml Essigsäureethylester unter Zusatz von Natriumhydrogencarbonat versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige Phase wird nochmals mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt.

10 Ausbeute (Rohprodukt): 298 mg

Das Rohprodukt wird an 150 ml Kieselgel 60 mit 500 ml Portionen Cyclohexan eluiert, zu denen man Tetrahydrofuran mit einem steigendem Anteil von 1 % bis 15 10 % hinzufügt.

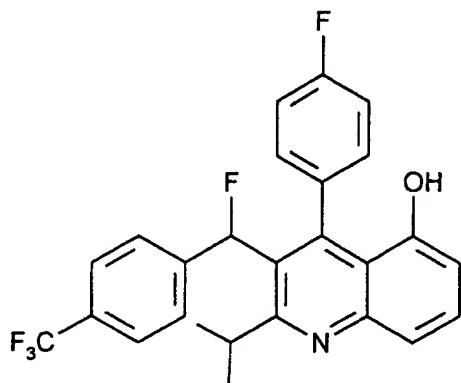
Ausbeute: 155,8 mg (53,2% d. Th.)

$R_f$  = 0,69 (Toluol/EE = 9:1).

Herstellungsbeispiele**Beispiel 1**

4-(4-Fluorphenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-2-isopropyl-5-hydroxy-chinolin

5



Zu 0,150 g (0,278 mmol) der Verbindung aus Beispiel XV gelöst in 10 ml THF p.a. gibt man unter Argonatmosphäre 0,224 ml (1,501 mmol; 5,4 eq.) DBU (1,8-Diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-en) hinzu und röhrt 2,5 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 50 ml Kochsalzlösung und 100 ml 10 Essigsäureethylester versetzt und die wässrige Phase nochmals mit 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand - unter Erwärmen in 40 ml Cyclohexan gelöst - wird an 120 ml Kieselgel 60 anfangs mit Cyclohexan und später mit Cyclohexan unter Zusatz von 5% bis 25% Tetrahydrofuran 15 chromatographiert.

Ausbeute: 36 mg (28,3% d. Th.)

$R_f = 0,35$  (Cylohexan/THF = 8:2)

$R_f = 0,44$  (Toluol / EE = 9:1)

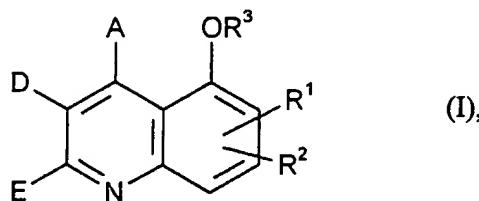
Die in der Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen wurden analog hergestellt:

Tabelle 1

Bsp.-Nr.	Struktur	R <sub>f</sub> -Wert / Laufmittel
2		0,52 (PE / EE = 6:1)
3		0,64 (Tol. / EE = 9:1)

Patentansprüche

## 1. Substituierte Chinoline der allgemeinen Formel (I)



in welcher

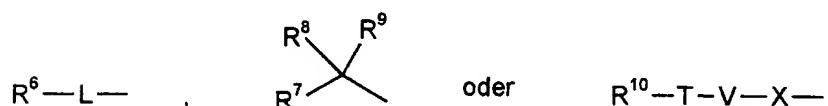
5           A       für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 7 Kohlenstoffatomen, oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> substituiert sind,

10

worin

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

15           D       für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Phenyl, Nitro, Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder für einen Rest der Formel



20           steht,

worin

$R^6$ ,  $R^7$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

5

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten oder einen 5- bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls benzokondensierten, gesättigten oder ungesättigten, mono-, bi- oder tricyclischen Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeuten,

10

wobei die Cyclen, gegebenenfalls im Fall der stickstoffhaltigen Ringe auch über die N-Funktion, bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen, gegebenenfalls benzokondensierten, aromatischen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sind,

15

und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-SO_2R^{13}$  oder  $-NR^{14}R^{15}$  substituiert sind,

20

worin

25

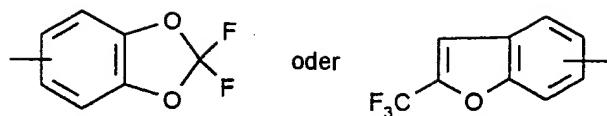
$R^{11}$ ,  $R^{12}$  und  $R^{13}$  unabhängig voneinander Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

$R^{14}$  und  $R^{15}$  gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von  $R^4$  und  $R^5$  haben,

oder

30

$R^6$  und/oder  $R^7$  einen Rest der Formel



bedeuten,

R<sup>8</sup> Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

und

R<sup>9</sup> Wasserstoff, Halogen, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Tri-  
5 fluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder  
Alkyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen  
Rest der Formel -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> bedeutet,

worin

10 R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> gleich oder verschieden sind und die oben angegebene  
Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> haben,

oder

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gemeinsam einen Rest der Formel =O oder =NR<sup>18</sup>  
bilden,

worin

15 R<sup>18</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes  
Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Koh-  
lenstoffatomen bedeutet,

20 L geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit je-  
weils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenen-  
falls bis zu 2-fach durch Hydroxy substituiert sind,

T und X gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder ver-  
zweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

T oder X eine Bindung bedeuten,

V ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -NR<sup>19</sup>-Gruppe bedeutet,

worin

5 R<sup>19</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

10 E für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Hydroxy substituiert ist, oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

15 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Wasserstoff, Nitro, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxyl, Hydroxyl, Cyano, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy carbonyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, oder für eine Gruppe der Formel -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> stehen,

20 worin

R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und/oder

25 R<sup>1</sup> und/oder R<sup>2</sup> für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethoxy, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

5

und/oder für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 7 Kohlenstoffatomen, oder durch eine Gruppe der Formel  $-NR^{22}R^{23}$  substituiert sind,

10

worin

$R^{22}$  und  $R^{23}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

15

und/oder

$R^1$  und  $R^2$  gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette oder Alkenylkette mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bilden, die gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

20

$R^3$  für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen oder Benzoyl steht, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder

25

für geradkettiges oder verzweigtes Fluoracyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen und 7 Fluoratomen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Halogen, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch Phenyl oder Tetrazol substituiert sein kann,

30

und/oder Alkyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel  $-OR^{24}$  substituiert ist,

worin

$R^{24}$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

und deren Salze.

5 2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

10

A für Phenyl oder Naphthyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Amino, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

D für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder

für einen Rest der Formel

15



steht,

worin

20

$R^6$ ,  $R^7$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten, oder Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Tetrazolyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyrrolidinyl, Indolyl, Morpholinyl, Imidazolyl, Benzothiazolyl, Phenoxathiin-2-yl, Benzoxazolyl, Furyl, Chinolyl oder Purin-8-yl bedeuten, wobei die Cyclen, gegebenenfalls bis zu 3-fach im Fall der stickstoffhaltigen Ringe auch über die N-Funktion, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alk-

25

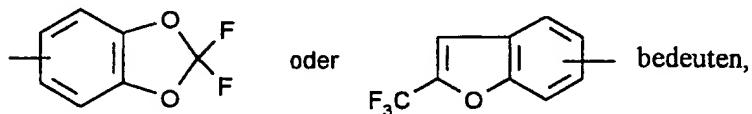
oxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Triazolyl, Tetrazolyl, Benzoxathiazolyl oder Phenyl substituiert sind,  
 und/oder durch eine Gruppe der Formel -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>12</sup> oder  
 5 -SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup> substituiert sind,

worin

10 R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> gleich oder verschieden sind und Phenyl bedeuten, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Fluor, Chlor oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

oder

R<sup>6</sup> und/oder R<sup>7</sup> einen Rest der Formel



15 R<sup>8</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom bedeutet,

und

20 R<sup>9</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit bis zu jeweils 5 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> bedeutet,

worin

R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

25 oder

$R^8$  und  $R^9$  gemeinsam einen Rest der Formel  $=O$  oder  $=NR^{18}$  bilden,

worin

5  $R^{18}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

L geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy substituiert sind,

10 T und X gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

T oder X eine Bindung bedeuten,

15 V ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel  $-NR^{19}$  bedeutet,

worin

$R^{19}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

20 E für Cyclopropyl, -butyl, -pentyl, -hexyl oder -heptyl steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Cyclopropyl, -butyl, -hexyl, -pentyl, -heptyl oder durch Hydroxy substituiert ist, oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Trifluormethyl substituiert ist,

5           R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Wasserstoff, Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxyl, Hydroxyl, Cyano, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy carbonyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen, oder für eine Gruppe der Formel -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> stehen,

worin

10           R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und/oder

15           R<sup>1</sup> und/oder R<sup>2</sup> für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

20           und/oder für Phenyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup> substituiert sind,

worin

25           R<sup>22</sup> und R<sup>23</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und/oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette oder Alkenylkette mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bilden, die

gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

5             $R^3$  für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen oder Benzoyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Nitro oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder

10            für geradkettiges oder verzweigtes Fluoracyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch Phenyl oder Tetrazol substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

15

und/oder Alkyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel  $-OR^{24}$  substituiert ist,

worin

20             $R^{24}$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

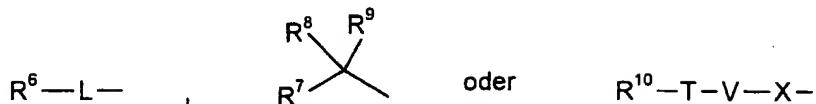
und deren Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

25            A        für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

D        für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Nitro, Phenyl, Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist, oder

für einen Rest der Formel



steht,

worin

5  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet, oder Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Tetrazolyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Phenoxathiin-2-yl, Indolyl, Imidazolyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Furyl, Chinolyl oder Purin-8-yl bedeutet,

10 wobei die Cyclen, gegebenenfalls bis zu 3-fach, im Fall der stickstoffhaltigen Ringe auch über die N-Funktion, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Triazolyl, Tetrazolyl, Benzothiazolyl oder Phenyl substituiert sind

15 und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{12}$  oder  $-SO_2R^{13}$  substituiert sind,

20 worin

25  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  und  $R^{13}$  gleich oder verschieden sind und Phenyl bedeuten, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Fluor, Chlor oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

oder

$R^6$  und/oder  $R^7$  einen Rest der Formel



bedeuten,

R<sup>8</sup> Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

und

R<sup>9</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> bedeutet,

worin

R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gemeinsam einen Rest der Formel =O oder =NR<sup>18</sup> bilden,

worin

R<sup>18</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

L geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy substituiert sind,

T und X gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

T oder X eine Bindung bedeuten,

V ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel -NR<sup>19</sup> bedeutet,

5

worin

R<sup>19</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

E für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl oder Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor oder Trifluormethyl substituiert ist, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

15

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Wasserstoff, Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxyl, Hydroxyl, Cyano, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy carbonyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen stehen, oder für eine Gruppe der Formel -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> stehen,

worin

20

R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

25

und/oder

R<sup>1</sup> und/oder R<sup>2</sup> für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy oder Ethoxy substituiert ist,

5

und/oder für Phenyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder durch eine Gruppe der Formel  $-NR^{22}R^{23}$  substituiert sind,

10

worin

$R^{22}$  und  $R^{23}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

15

und/oder

$R^1$  und  $R^2$  gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette oder Alkenylkette mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bilden, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Methoxy oder Ethoxy substituiert sind,

20

$R^3$  für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 15 Kohlenstoffatomen oder Benzoyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Nitro oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder

25

für geradkettiges oder verzweigtes Fluoracyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch Phenyl oder Tetrazol substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

und Alkyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel  $-OR^{24}$  substituiert ist,

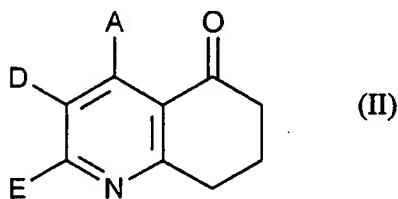
30

worin

$R^{24}$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

und deren Salze.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

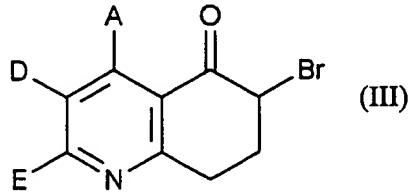


in welcher

A, D und E die oben angegebene Bedeutung haben,

10 zunächst durch Bromierung in Lösemitteln,

in die Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



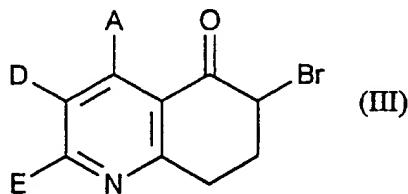
in welcher

A, D und E die oben angegebene Bedeutung haben,

15 überführt,

anschließend mit Basen in inerten Lösemitteln umsetzt und gegebenenfalls die oben unter  $R^1$  und  $R^2$  genannten Substituenten nach üblichen Methoden einführt und/oder variiert.

5. Arzneimittel enthaltend mindestens ein substituiertes Chinolin nach Anspruch 1 bis 3 und pharmakologisch unbedenkliche Hilfsstoffe.
6. Arzneimittel nach Anspruch 5 zur Behandlung von Arteriosklerose und Hyperlipoproteinämie.
- 5 7. Verwendung von substituierten Chinolinen nach Anspruch 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln.
8. Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



in welcher

10 A für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 7 Kohlenstoffatomen, oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> substituiert sind,

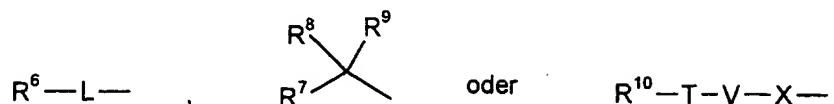
15

worin

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

20 D für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Phenyl, Nitro, Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder

für einen Rest der Formel



steht,

worin

5       $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

10      Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten oder einen 5- bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls benzokondensierten, gesättigten oder ungesättigten, mono-, bi- oder tricyclischen Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeuten,

15      wobei die Cyclen, gegebenenfalls im Fall der stickstoffhaltigen Ringe auch über die N-Funktion, bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxykarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen, gegebenenfalls benzokondensierten, aromatischen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sind,

20      und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-SO_2R^{13}$  oder  $-NR^{14}R^{15}$  substituiert sind,

worin

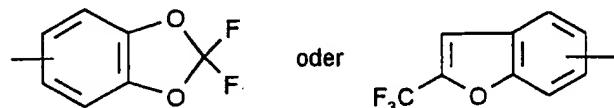
25       $R^{11}$ ,  $R^{12}$  und  $R^{13}$  unabhängig voneinander Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

$R^{14}$  und  $R^{15}$  gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von  $R^4$  und  $R^5$  haben,

oder

$R^6$  und/oder  $R^7$  einen Rest der Formel

5



oder

bedeuten,

$R^8$  Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

und

10

$R^9$  Wasserstoff, Halogen, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel  $-NR^{16}R^{17}$  bedeutet,

worin

$R^{16}$  und  $R^{17}$  gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von  $R^4$  und  $R^5$  haben,

15

oder

$R^8$  und  $R^9$  gemeinsam einen Rest der Formel  $=O$  oder  $=NR^{18}$  bilden,

worin

20

$R^{18}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

L geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy substituiert sind,

5 T und X gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

T oder X eine Bindung bedeuten,

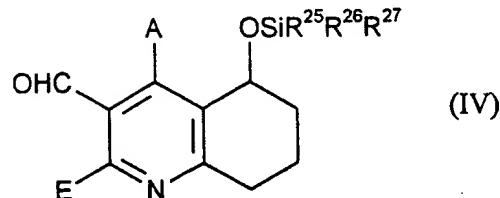
V ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine  $\text{-NR}^{19}$ -Gruppe bedeutet,

10 worin

$\text{R}^{19}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

15 E für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Hydroxy substituiert ist, oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist.

20 9. Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



in welcher

E und A die im Anspruch 8 angegebene Bedeutung haben und

$R^{25}$ ,  $R^{26}$  und  $R^{27}$  gleich oder verschieden sind und für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No  
PCT/EP 98/01046

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 C07D215/20 A61K31/47 C07F7/18

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 C07D C07F A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 304 063 A (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES) 22 February 1989 see the whole document ---	1-9
P, X	EP 0 818 448 A (BAYER AG) 14 January 1998 see the whole document, also in particular page 18, Educt, and page 33, example VI ---	1-9
P, X	EP 0 796 846 A (BAYER AG) 24 September 1997 see the whole document ---	1-9

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 July 1998

Date of mailing of the international search report

05/08/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Luyten, H

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

national Application No

PCT/EP 98/01046

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 304063	A 22-02-1989	AT 114645	T	15-12-1994
		CA 1336714	A	15-08-1995
		DE 3852243	D	12-01-1995
		DE 3852243	T	14-06-1995
		ES 2067460	T	01-04-1995
		GR 3015186	T	31-05-1995
		HU 9500280	A	28-09-1995
		JP 1279866	A	10-11-1989
		JP 2569746	B	08-01-1997
		KR 9600852	B	13-01-1996
		US 5011930	A	30-04-1991
		US 5102888	A	07-04-1992
		US 5185328	A	09-02-1993
EP 818448	A 14-01-1998	DE 19627419	A	15-01-1998
		AU 2845197	A	15-01-1998
		CZ 9702143	A	14-01-1998
		HR 970330	A	30-04-1998
		JP 10067746	A	10-03-1998
		NO 973145	A	09-01-1998
		PL 320952	A	19-01-1998
		SK 92797	A	14-01-1998
EP 796846	A 24-09-1997	DE 19610932	A	25-09-1997
		AU 1628097	A	25-09-1997
		CA 2200175	A	20-09-1997
		CZ 9700843	A	15-10-1997
		HR 970105	A	30-04-1998
		JP 9255574	A	30-09-1997
		NO 971269	A	22-09-1997
		PL 319050	A	29-09-1997
		SK 36197	A	05-11-1997

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/01046

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 C07D215/20 A61K31/47 C07F7/18

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 C07D C07F A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 304 063 A (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES) 22. Februar 1989 siehe das ganze Dokument	1-9
P, X	EP 0 818 448 A (BAYER AG) 14. Januar 1998 siehe das ganze Dokument, auch insbesondere Seite 18, Edukt, und Seite 33, Beispiel VI	1-9
P, X	EP 0 796 846 A (BAYER AG) 24. September 1997 siehe das ganze Dokument	1-9

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Rechercheberichts

17. Juli 1998

05/08/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Luyten, H

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Nationales Aktenzeichen  
PCT/EP 98/01046

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 304063	A 22-02-1989	AT 114645	T	15-12-1994
		CA 1336714	A	15-08-1995
		DE 3852243	D	12-01-1995
		DE 3852243	T	14-06-1995
		ES 2067460	T	01-04-1995
		GR 3015186	T	31-05-1995
		HU 9500280	A	28-09-1995
		JP 1279866	A	10-11-1989
		JP 2569746	B	08-01-1997
		KR 9600852	B	13-01-1996
		US 5011930	A	30-04-1991
		US 5102888	A	07-04-1992
		US 5185328	A	09-02-1993
EP 818448	A 14-01-1998	DE 19627419	A	15-01-1998
		AU 2845197	A	15-01-1998
		CZ 9702143	A	14-01-1998
		HR 970330	A	30-04-1998
		JP 10067746	A	10-03-1998
		NO 973145	A	09-01-1998
		PL 320952	A	19-01-1998
		SK 92797	A	14-01-1998
EP 796846	A 24-09-1997	DE 19610932	A	25-09-1997
		AU 1628097	A	25-09-1997
		CA 2200175	A	20-09-1997
		CZ 9700843	A	15-10-1997
		HR 970105	A	30-04-1998
		JP 9255574	A	30-09-1997
		NO 971269	A	22-09-1997
		PL 319050	A	29-09-1997
		SK 36197	A	05-11-1997